# Elektroencephalographische Vigilanzbestimmungen nach DIPROPYLACETAT-Injektionen

Alfons Hirsch

1972

Aus der Abteilung für Klinische Neurophysiologie
(Leiter: Prof. Dr. J. Kugler)
der Neurologischen Klinik (Dir.: Prof. Dr. A. Schrader)
und der Anaesthesiologischen Abteilung
(Leiter: Prof. Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Dir.: Prof. Dr. A. Holle)

---

# Elektroencephalographische Vigilanzbestimmungen nach DIPROPYLACETAT-Injektionen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alfons Hirsch
aus
München

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Prof. Dr. J. Kugler |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. A. Doenicke |
| Dekan: | Prof. Dr. Dr. W. Spann |

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 3. 1972

Inhaltsverzeichnis


Seite

I. Problem 1

II. Methode 2

1. Versuchsanordnung
2. Anwendung der Testsubstanz
3. Ableitungstechnik
4. Kurvenauswertung

III. Material 6

IV. Beobachtungen 7

1. EEG
2. Okulogramm
3. Mechanogramm
4. Puls
5. Atmung
6. Blutdruck
7. Neurologische Elementarbefunde und subjektive Angaben

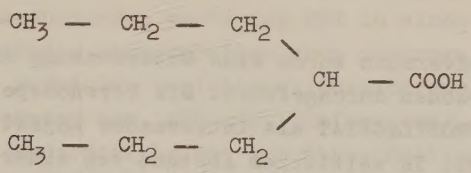
V. Diskussion 24

VI. Zusammenfassung 25

VII. Literatur 26

I. Problem

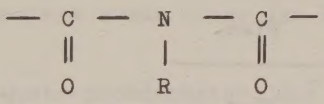
Das Antikonvulsivum DIPROPYLACETAT (DPA) hat folgende chemische Zusammensetzung (15):



Es handelt sich um das Natriumsalz der Di-n-Propylessigsäure, um eine gesättigte Fettsäure also, die gekennzeichnet ist durch :

a) ein Acetylradikal;
b) Fehlen des N-Atoms;
c) Fehlen der zyklischen Substituenten.

Bei den anderen gebräuchlichen Antiepileptika beruht die pharmakodynamische Wirkung auf einer chemischen Konfiguration, die sich wie folgt darstellt:



In Tierversuchen (18) zeigte sich, daß DIPROPYLACETAT epileptiforme Krisen beim Kaninchen, hervorgerufen durch Pentetrazolinjektionen, unterdrücken kann, wenn es vor oder simultan mit Pentetrazol intravenös verabreicht wurde (vorbeugender Effekt), und ebenso, wenn seine Applikation (i.v.) in der Phase der klonischen Krämpfe erfolgte (heilender Effekt).
Eine totale Unterdrückung von Elektrokrämpfen konnte bei Ratten, und eine schützende Wirkung gegen Elektrokrämpfe bei Pavianen beobachtet werden.
Bei klinischen Behandlungsversuchen an Anfallskranken wurde als Nebeneffekt des DIPROPYLACETAT eine antriebssteigernde Wirkung beobachtet. Wir versuchten deshalb experimentell zu

prüfen, ob DIPROPYLACETAT beim Menschen sedierende oder stimulierende Nebenwirkungen entfaltet.

## II. Methode

Als doppelter Blindversuch wurde eine Untersuchung an zehn gesunden Versuchspersonen durchgeführt. Die Versuchspersonen erhielten 200 mg DIPROPYLACETAT als intravenöse Injektion binnen 5 Minuten injiziert. In zeitlichem Abstand von einer Woche erhielten die Versuchspersonen eine gleiche Menge (10 ml) physiologischer Kochsalzmenge (Placebo) injiziert.
Um Gewöhnungseffekte auszuschalten, erhielt die Hälfte der Versuchspersonen zuerst DIPROPYLACETAT und eine Woche später Kochsalz, die zweite Gruppe der Versuchspersonen zuerst Kochsalz und eine Woche später DPA.

| Lfd. Nr. | 1. Versuch | 2. Versuch |
|---|---|---|
| Vp. 1 | Plac. | DPA |
| Vp. 2 | DPA | Plac. |
| Vp. 3 | DPA | Plac. |
| Vp. 4 | Plac. | DPA |
| Vp. 5 | DPA | Plac. |
| Vp. 6 | Plac. | DPA |
| Vp. 7 | Plac. | DPA |
| Vp. 8 | DPA | Plac. |
| Vp. 9 | Plac. | DPA |
| Vp. 1o | DPA | Plac. |

Tabelle 1: Verteilungsschlüssel von DPA und Plac.

Die Ableitungen erfolgten jeweils in den Mittagsstunden von 12 - 15 Uhr. Die Versuchspersonen waren angewiesen, vor der Ableitung ihre Mahlzeiten wie üblich zu den gewohnten Zeiten einzunehmen. Sie wurden nach der Einnahme von Arzneimitteln (Schlafmitteln), Alkohol und Kaffee gefragt.
Bei den Untersuchungen wurde das EEG in einem geräuscharmen, nicht vollständig abgedunkelten Raum zusammen mit verschiedenen anderen Meßgrößen registriert (Okulogramm, Mikrovibrationen bzw. Mechanogramm, EKG und Atemfrequenz). Hierzu benutzten wir ein Neuroscriptgerät der Firma Hellige mit 12 Kanälen; die Papiergeschwindigkeit betrug 15 mm/sec.

Das EEG, auf 8 Kanälen registriert, wurde in paramedianen Längsreihen abgeleitet. Frontal, praezentral, zentral und parietal wurden Oberflächenelektroden aufgesetzt, occipital benutzten wir Nadelelektroden.

Lid- und Bulbusbewegungen wurden mit Silberelektroden erfaßt, die am lateralen Lidwinkel mit Klebestreifen befestigt waren.

Mikrovibrationen bzw. das Mechanogramm wurden mit einem Philips--Mikrovibrationsmesser am Fußende der Liege registriert.

Die Pulsfrequenz wurde durch das EKG in der Ableitung I bestimmt.

Mit einem Quetschkondensator, der mittels eines Gürtels am Thorax befestigt war, wurden die Atemexkursionen aufgezeichnet.

Der Blutdruck wurde nach der Methode von Riva-Rocci zu Beginn der Ableitung, vor Injektion, nach Injektion und am Ende der Ableitung gemessen.

Die Ableitung nach der Injektion, während der die Versuchspersonen bequem auf dem Rücken lagen, erstreckte sich über 50 Minuten. Vor der Injektion dauerte sie im Mittel 6 Minuten.
Die Auswertung der Elektroencephalogramme wurde in 40-Sekunden--Perioden vorgenommen, Atmung und Puls pro Minute ausgezählt. Die Vigilanzstadien wurden nach dem modifizierten Schema von Loomis (Kugler 1966) bestimmt und als graphische Verlaufsdarstellungen gezeichnet.

Der Übergang vom Wachzustand in den Schlaf bietet eine Folge wohlbekannter, elektroencephalographischer Stadien ( A - D ), die nach der jeweils herrschenden elektrischen Aktivität deutlich voneinander abzugrenzen sind, wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist.

| STADIENBEZEICHNUNG | | | | | | EEG-MUSTER | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DEMENT/K. | LOOMIS | GIBBS | VERHALTEN | | ROTH | FÜHRENDES KENNZEICHEN | REAKTION |
| | | | Wachheit | $A_0$ | | Normvariante | Lidschlußeffekt |
| I | A | *very slight sleep* | Ermüdung | $A_1$<br>$A_2$ | 1 | $\alpha$-Diffusion<br>$\alpha$ klein, spärlich, langsam | Lidschlußeffekt<br>Lidschlußeffekt verringert oder paradox |
| | B | | Nullstadium<br>Einschlafen | $B_0$<br>$B_1$<br>$B_2$ | 2a<br>2b<br>2c | flache $\vartheta$<br>$\sigma$ klein, $\vartheta$ mittelhoch<br>$\sigma$ mittelhoch, $\vartheta$ mittelhoch | keine<br>kleine Vertex-W.<br>hohe Vertex-W. |
| II | C | *light sleep* | Leichter Schlaf | $C_0$<br>$C_1$<br><br>$C_2$ | 3 | hohe $\vartheta+\sigma$, 30 % d. Zeit<br>hohe $\vartheta$, 50 % d. Zeit<br>langs. $\vartheta$, fast kont. | K-Komplexe |
| III | D | *moderately deep sleep* | Mittlerer Schlaf | $D_0$<br>$D_1$<br>$D_2$ | 4 | $\delta$ bis 30 % d. Zeit<br>$\delta$ bis 50 % d. Zeit<br>$\delta$ bis 80 % d. Zeit | breite K-Kompl.<br><br>$\delta$-Aktivation |
| IV | E | *very deep sleep* | Tiefer Schlaf | E | 5 | langs. $\delta$, hoch kontinuierlich | keine |
| V<br>$I_{REM}$ | | *early morning sleep* | Periode der Augenbewegungen | PAB | 0 | flach, rasch, $A_1$—$B_2$<br>mit Augenbew. | z. T. keine ($B_0$)<br>z. T. Vertex-W. |

Tabelle 2: Schlafstadien nach Loomis, modifiziert nach Kugler (1966)

Zur Berechnung der Mittelwertskurven wurden den einzelnen Schlafstadien von $A_0$ - E Zahlenwerte zugeordnet ( $A_0$ = 0, $A_1$ = 1 bis E = 12 ).

Die visuelle Auswertung der Kurven erfolgte durch einen einzelnen Arzt. Sodann wurden die Mittelwerte der Vigilanzschwankungen von den verschiedenen Gruppen errechnet, und die Indexwerte für die mittleren Vigilanzniveaus bestimmt.
Bei der visuellen Auswertung wurde auch das Auftreten besonderer Graphoelemente beachtet und ihre Häufigkeit durch Indexzahlen ausgedrückt. Vertex-Wellen und K-Komplexe wurden in 40--Sekunden-Epochen gezählt. Die Häufigkeit von Sigma-Spindeln und Rho-Serien wurde ebenso wie die der raschen und langsamen Augenbewegungen in Prozenten der Auswertungsepochen geschätzt und mit Indexwerten bezeichnet ( 10 = 100 %, 5 = 50 %, 0 = 0 % ).

Neurologische Elementarbefunde wurden vor Ableitungsbeginn und nach Ableitungsende erhoben. Außerdem wurde eine Reihe von psychometrischen Tests vor und nach den Ableitungen durchgeführt. Über die Testergebnisse soll in einer anderen Arbeit berichtet werden. Protokollbogen über das subjektive Befinden der Untersuchten wurden vor und nach den Ableitungen angelegt. Auch Stunden nach den Versuchen wurden die Versuchspersonen nach möglichen Nebenwirkungen befragt.

III. Material

Von den 10 untersuchten Personen wurden insgesamt 20 EEG-Ableitungen durchgeführt. Das Alter der Versuchspersonen schwankte von minimal 22 Jahren bis maximal 27 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 24,9 Jahre.
Die 10 Versuchspersonen waren männlichen Geschlechts; es handelte sich durchwegs um Studenten der Medizin.
7 der 10 Versuchspersonen waren bereits aus früheren klinischen Experimenten mit der Untersuchung vertraut.
Die Versuche erfolgten vom 24. Juni 70 bis 9. Juli 70.

| Lfd. Nr. | Alter | Geschlecht | Anzahl der früheren EEG-Ableit. | Name |
|---|---|---|---|---|
| Vp. 1 | 25 a | m | 2 | HI.Al. |
| Vp. 2 | 25 a | m | 2 | BA.Wi. |
| Vp. 3 | 25 a | m | 2 | JE.Gu. |
| Vp. 4 | 22 a | m | 0 | WI.Wo. |
| Vp. 5 | 23 a | m | 0 | HA.Fr. |
| Vp. 6 | 25 a | m | 6 | KU.Ru. |
| Vp. 7 | 24 a | m | 0 | AB.Ha. |
| Vp. 8 | 27 a | m | 2 | PA.He. |
| Vp. 9 | 26 a | m | 9 | NE.Ra. |
| Vp. 1o | 27 a | m | 6 | WI.Di. |

Tabelle 3: Übersicht über Alter und Versuchserfahrung der Probanden

IV. Beobachtungen

1. EEG

Das Elektroencephalogramm zeigte sowohl nach DIPROPYL-ACETAT- als auch nach den Kochsalz-Injektionen spontane Vigilanzschwankungen, die bisweilen von wechselnden Schläfrigkeitsstadien bis zu flüchtigen mittleren und tiefen Schlafstadien überleiteten. (Abb. 1)

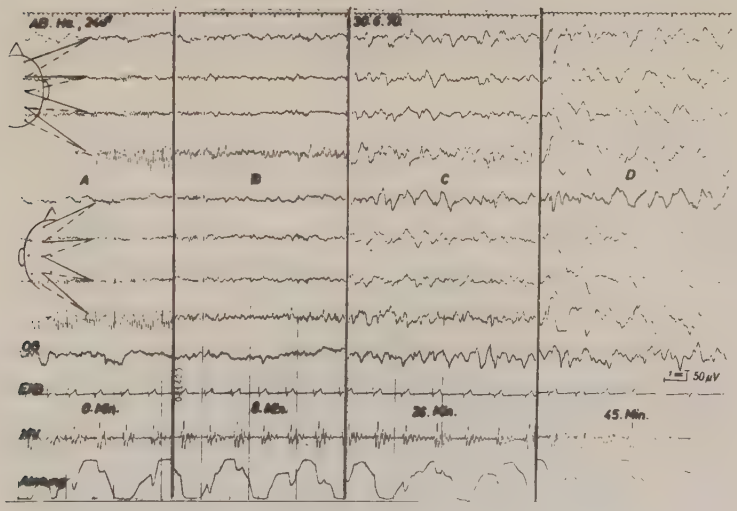



Abb. 1: Beispiel einer EEG-Ableitung einer gesunden Versuchsperson (AB. Ha., 24 ♂). Das EEG zeigt im Wachstadium (A) spindelige α-Tätigkeit, im B-Stadium flachere, langsame Tätigkeit mit Serien von ϑ-Wellen, bei leichten Schlafstadien (C) diffuse langsame Tätigkeit und bei tiefen Schlafstadien (D) hohe, unregelmäßige, langsame Tätigkeit. OG = Okulogramm. Das EKG zeigt eine Pulsverlangsamung in den Schlafstadien. MV = Mikrovibrationen mit pulssynchroner Gliederung ohne intensive Körperbewegungen.

Formelle Besonderheiten der EEG-Kurven nach DIPROPYLACETAT waren nicht feststellbar. Bei den Vigilanzschwankungen nach DPA bestanden wie bei den physiologischen Vigilanzschwankungen vorübergehende Abflachungen und Frequenzverlangsamungen, zeitweilig Serien von Rho-Wellen, gelegentlich Gruppen von Vertex-Wellen, K-Komplexen und Serien von langsamen Wellen im physiologischen Verteilungsverhältnis.
Bei einer Versuchsperson bestanden beträchtliche Unterschiede zwischen den erreichten Vigilanzstadien bei den einzelnen Ableitungen. Nach Kochsalz (Placebo) wurden ab der 20. Ableitungsminute mittlere bis tiefere Schlafstadien erreicht, dagegen nach DPA nur geringe, wechselnde Schläfrigkeitsstadien durchlaufen. (Abb. 2 und Abb. 3)

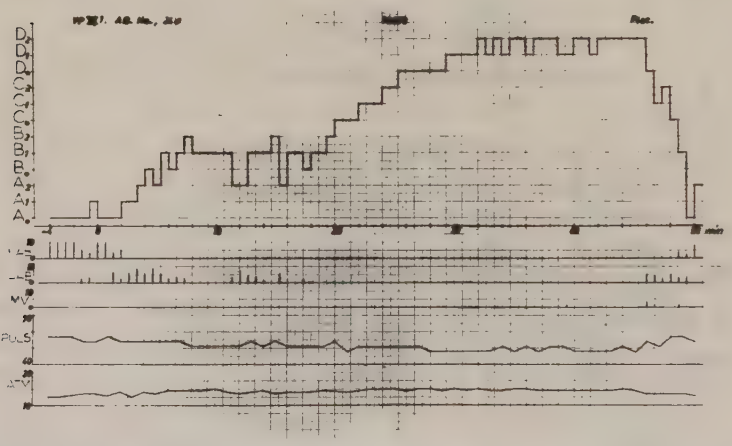


Abb. 2: Verlauf der Vigilanzschwankungen bei einer gesunden Versuchsperson (AB. Ha., 24 ♂). Übergang in tiefe Schlafstadien bei Placebo. RAB = rasche Augenbewegungen, die im Wachzustand bestehen und beim Übergang in Schläfrigkeitsstadien erlöschen. LAB = langsame Augenbewegungen, die in Schläfrigkeits- und leichten Schlafstadien vorübergehend auftreten und wieder erlöschen. MV = Mikrovibration.

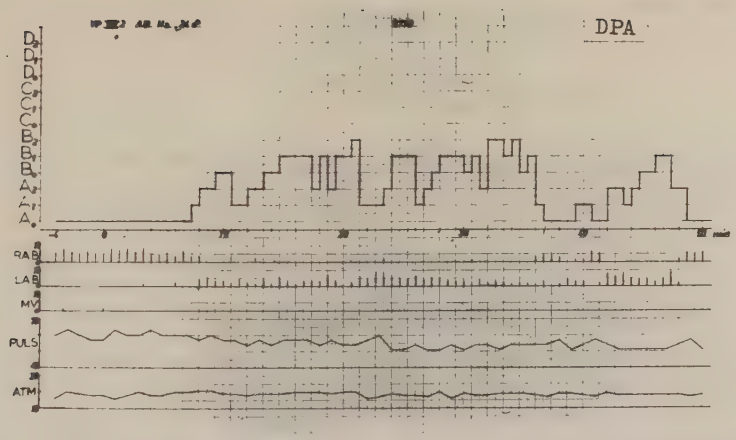



Abb. 3: Vigilanzschwankungen einer gesunden Versuchsperson (AB. Ha., 24 ♂). Leichte, wechselnde Schläfrigkeitsstadien nach DPA. Verzögertes Ausklingen der RAB und entsprechend den leichten Schläfrigkeitsstadien längere Serien von LAB.

Der Unterschied war bei anderen Versuchspersonen geringer ausgeprägt. Bei ihnen bestanden nach Placebo flüchtige Schläfrigkeitsstadien und leichte Schlafstadien. Nach DPA waren die leichten Schläfrigkeitsstadien kürzer. (Abb. 4 und Abb. 5)

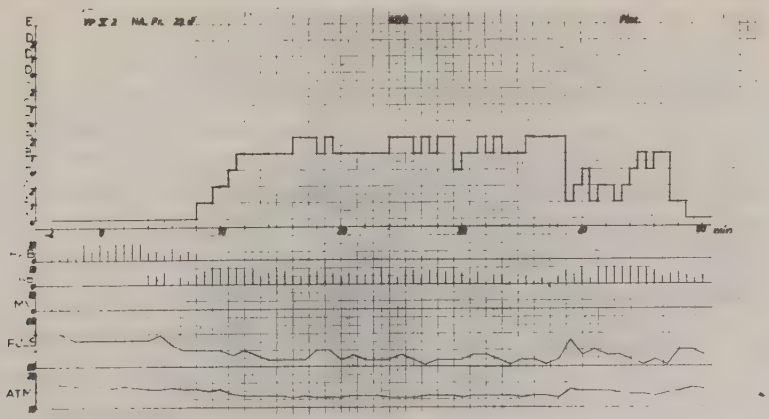



Abb. 4: Leichte Schläfrigkeit bei einer gesunden Versuchsperson (HA. Fr., 23 ♂). Bezeichnung wie in Abb. 2 und 3.

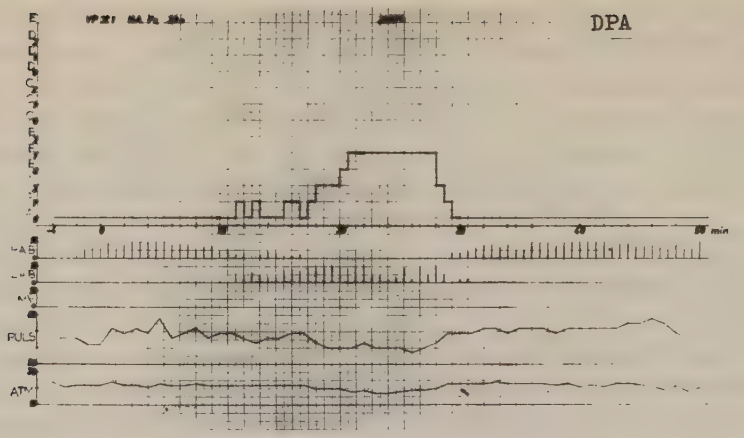



Abb. 5: Flüchtige, leichte Schläfrigkeit nach DPA, übrige Bezeichnungen wie in Abb. 2 und 3.

Bei einigen Versuchspersonen (2) bestand ein umgekehrtes Verhältnis; sie boten nach Placebo flüchtige Schläfrigkeitsstadien, dagegen nach DPA etwas längere und tiefere Schläfrigkeitsstadien. (Abb. 6 und 7)

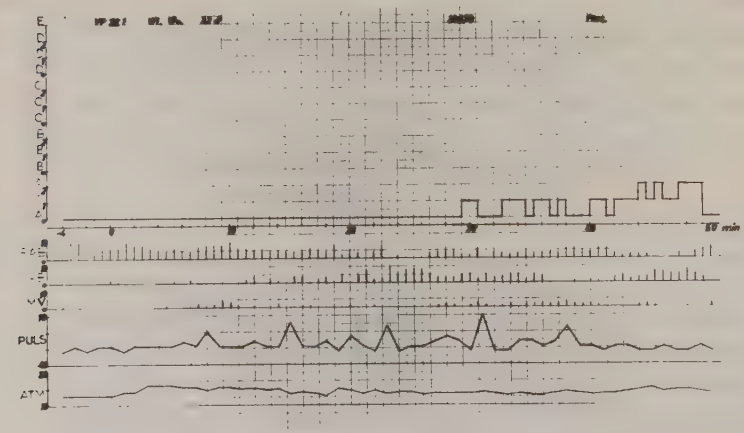



Abb. 6: Vigilanzschwankungen bei einer gesunden Versuchsperson (WI. Wo., 22 ♂) nach Placebo; "inverser Verlauf" im Vergleich zu DPA, übrige Bezeichnungen wie in Abb. 2 und 3.

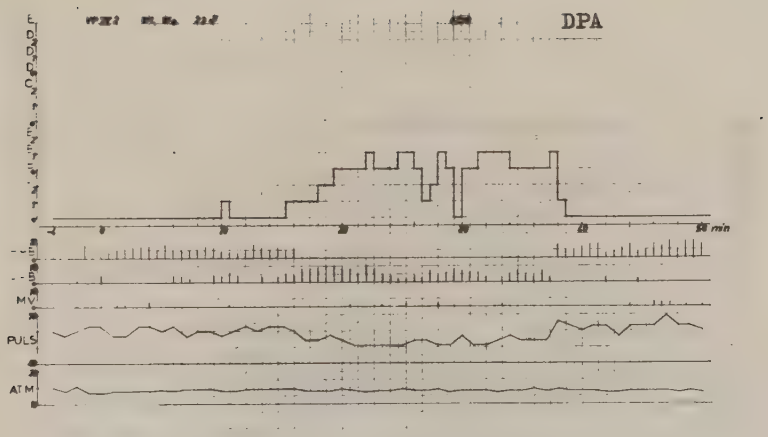



Abb. 7: Flüchtige Schläfrigkeitsstadien bei gesunder Versuchsperson (WI. Wo., 22 ♂) nach DPA etwas länger anhaltend als nach Placebo. Bezeichnungen wie in Abb. 2 und 3.

Zur Berechnung der mittleren Indexwerte wurden die Werte aus den einzelnen 40-Sekunden-Perioden zunächst in einer graphischen Verlaufsdarstellung zusammengefaßt. (Abb. 8 und 9) Dabei zeigte sich, daß nach Placebo etwa nach der 10. Minute Schläfrigkeitsstadien von $A_2$ überschritten wurden, nach der 25. Minute $B_0$-Stadien überschritten wurden, und es anschließend wieder zu einem langsamen Ausklingen der Schläfrigkeitsneigung kam. (Abb. 8)

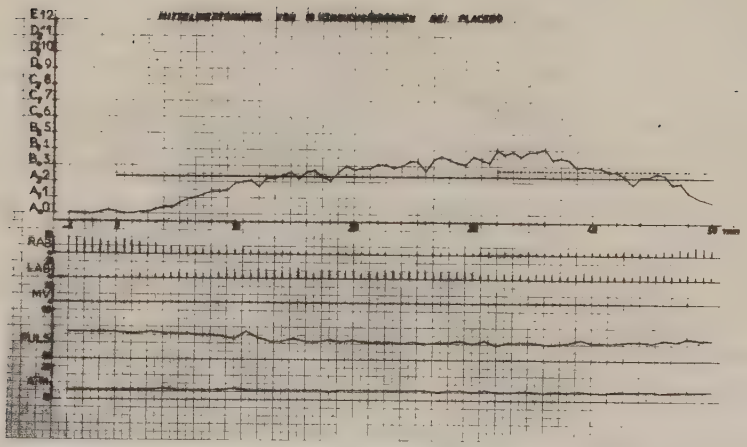



Abb. 8: Mittelwertskurve von 10 gesunden Versuchspersonen bei Placebo.

Dagegen wurde nach DPA ein Überschreiten der Vigilanzstadien von $A_2$ nach der 15. Minute festgestellt. Bis zur 30. Minute wurden ähnlich dem Verlauf nach Placebo Schläfrigkeitsstadien von $B_0$ erreicht, dagegen konnte nach der 32. Minute eine raschere Rückkehr zum Ausgangsverhalten festgestellt werden. (Abb. 9)

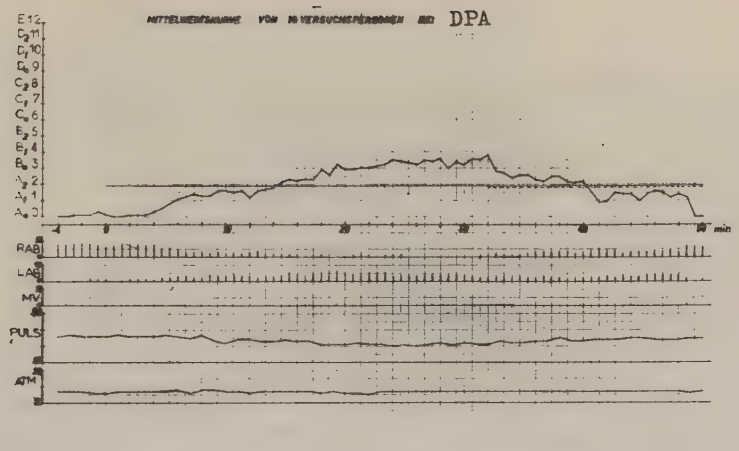



Abb. 9: Mittelwertskurve von 10 gesunden Versuchspersonen bei DPA, im Vergleich zu Placebo. Verzögertes Eintreten in Schläfrigkeitsstadien und von der 32. Minute an raschere Rückkehr zum Wachstadium als bei Placebo.

Durch die Summenbildung aller Mittelwerte der graphischen Verlaufsdarstellung konnte eine Indexzahl errechnet werden, die dem Flächenintegral der Kurve annähernd proportional ist. Dabei ergaben sich Unterschiede. Während der Indexwert nach Placebo 2,3 betrug, lag er nach DPA bei 1,9. Wurden in den Kurven die Abschnitte von der 32. bis zur 50. Minute getrennt errechnet, dann ergaben sich bei ihnen größere Unterschiede: der Indexwert nach Placebo betrug 2,7 , nach DPA 1,8. Die Differenz betrug im ersten Fall 0,4 , im zweiten Fall 0,9. (Abb. 10)
Bei den Unterschieden der Indexwerte spielt eine Rolle, daß es sich nicht um Gauss'sche Normalverteilungen handelt, sondern um einseitige Abweichungen vom Ausgangswert ($A_0$ gegen E). Signifikanzberechnungen könnten daher von anderen Voraussetzungen erfolgen oder ausgehen.

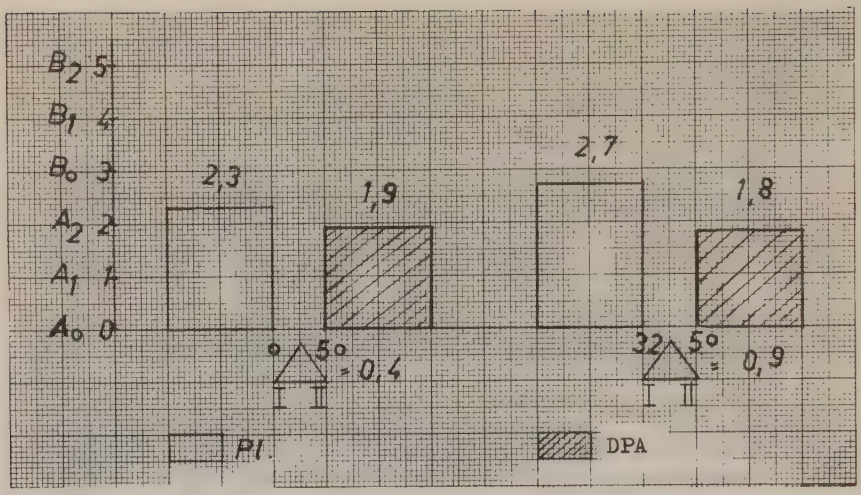



Abb. 10: Vergleich der Indexwerte für die gesamte Zeitspanne von der 0. bis 50. Minute und für die Zeitspanne von der 32. bis zur 50. Minute.

Um den Einfluß der Gewöhnung zu prüfen, der sich bei wiederholten Untersuchungen aus dem Nachlassen einer Erwartungsspannung ergibt, wurden sodann die Indexwerte aller Erst- und aller Zweit-Untersuchungen miteinander verglichen. Erfahrungsgemäß kommt es bei wiederholten EEG-Ableitungen zu einer Zunahme von Vigilanzschwankungen. Dementsprechend wäre eine Zunahme der Indexwerte für die Vigilanzschwankungen bei den zweiten Untersuchungen zu erwarten. Um diesen Fehler auszugleichen, erfolgte bei der Anlage des Experimentes die Aufteilung in der Form, daß die Hälfte der Versuchspersonen zuerst Placebo und anschließend DPA und die andere Hälfte zuerst DPA und dann Placebo erhielt. Die Berechnung zeigt, daß sich die Indexwerte der ersten und zweiten Untersuchungen nicht wesentlich voneinander unterscheiden. (Abb. 11)

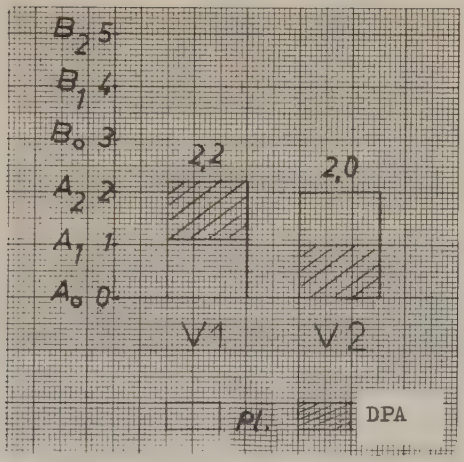



Abb. 11: Vergleiche der Indexwerte nach den ersten und zweiten Ableitungen.

Beim Vergleich der Indexwerte aller ersten und zweiten Untersuchungen wäre ein größerer Unterschied zu erwarten gewesen. Im allgemeinen sind die Indexwerte bei der zweiten Untersuchung höher als bei der ersten. In unserem Fall waren sie jedoch bei der zweiten kleiner als bei der ersten. Das ist dadurch zu erklären, daß 7 der 10 Versuchspersonen schon zuvor an vielen Experimenten teilgenommen hatten, mit der Situation vertraut waren und bei der ersten Ableitung dieses Experimentes nicht mehr das übliche Maß an ängstlicher Erwartung hatten. Die geringen Unterschiede sind in unserem Fall als zufallsbedingt anzusehen und gleichzeitig ein Maß für den Einfluß unkontrollierbarer Faktoren, sowie für die Verläßlichkeit der Berechnung des Ausmaßes spezifischer pharmakodynamischer Einflüsse.

Es wurden sodann bei den einzelnen Versuchspersonen die maximalen Schlafstadien nach Verabreichung von DPA und Placebo verglichen. (Abb. 12)
Integrieren wir die sich aus der graphischen Darstellung ergebenden Flächen, so kommen wir auf ein Verhältnis von

$$F_{DPA} : F_{Placebo} = 55 : 50$$

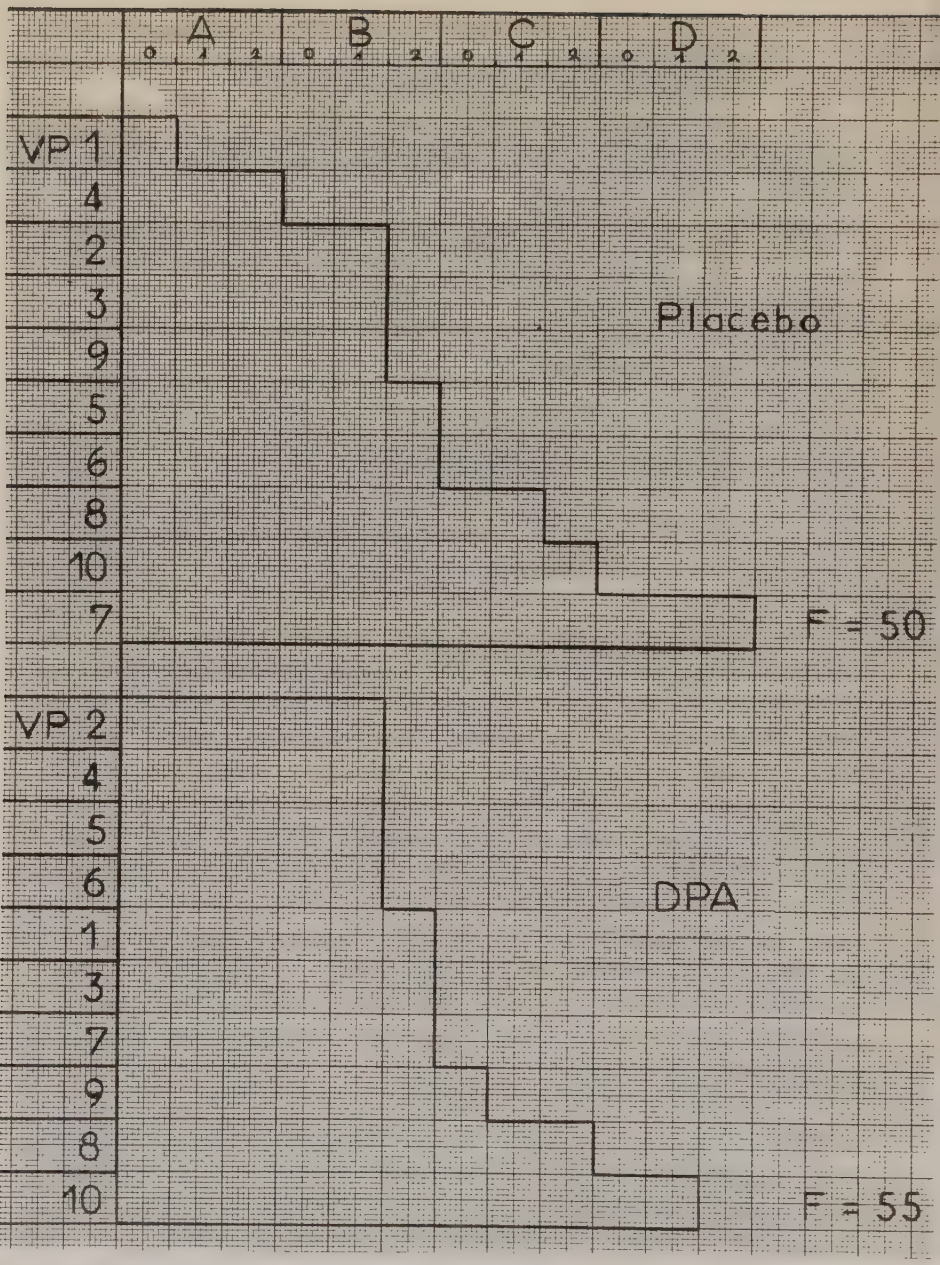



Abb. 12: Maxima der erreichten Schlaftiefen der einzelnen Versuchspersonen während der Ableitungszeit.

Anschließend wurde die prozentuale Verteilung der Schlafstadien A, B, C und D in den Mittelwertskurven berechnet. Dabei ergab sich nach Placebo ein geringerer Anteil von Wachstadien, und ein etwas geringerer Anteil von mittleren Schlafstadien (C-Stadien). Nach DPA dagegen war der Anteil der Wachstadien (A) größer als nach Placebo, der leichten und tieferen Schlafstadien (B und D) dagegen geringer als nach Placebo. (Abb. 13)

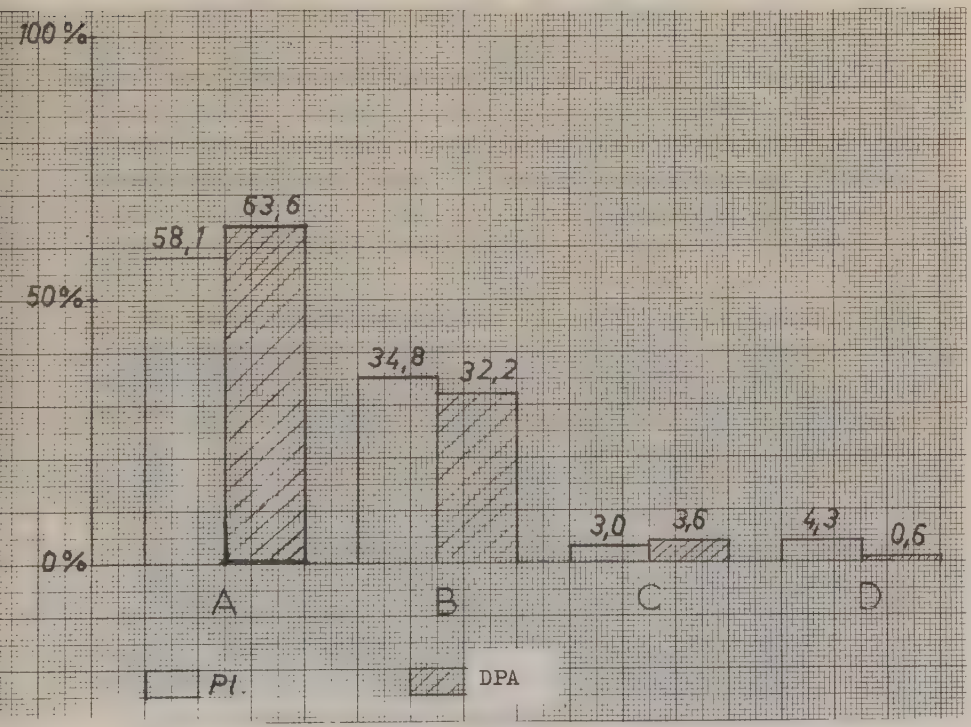



Abb. 13: Vergleich der prozentualen Anteile der einzelnen Vigilanzstadien an der gesamten Ableitungsdauer von 50 Minuten.

Bei der genaueren Aufgliederung der einzelnen Schlafstadien zeigte sich nach DPA ein verschwindend geringer Anteil von D-Stadien, dagegen war das Profil der Verteilung aller übrigen Schlafstadien abgesehen von den quantitativen Unterschieden ähnlich. (Abb. 14)

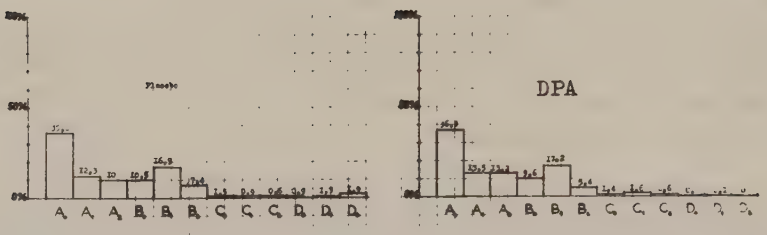



Abb. 14: Gesamtprofil der prozentualen Verteilung der einzelnen Vigilanzstadien an der gesamten Ableitungsdauer von 50 Minuten.

Daraus kann man schließen, daß DPA den formalen Ablauf und den Übergang der einzelnen Schläfrigkeitsstadien beim Übergang in mittlere bis tiefe Schlafstadien nicht grundsätzlich verändert, was zu der Beobachtung des Fehlens von besonderen elektroencephalographischen Formveränderungen paßt.

Bei den Indexwerten der besonderen Graphoelemente (Abb. 15) bestehen Unterschiede, die den Unterschieden der Häufigkeit bestimmter Schläfrigkeitsstadien entsprechen: Die Zahl der Vertex-Wellen und der K-Komplexe ist nach DIPROPYLACETAT geringer als nach Placebo. Die Vertex-Wellen sind ein dominierendes Kennzeichen der B-Stadien. Wenn man von ihrem Verhältnis bei Placebo ausgeht, wo sie bei 34,8% B-Stadien an der gesamten Ableitungsdauer eine Gesamtzahl von 423 erreichten, dann wäre nach DPA bei 32,2% B-Stadien eine Gesamtzahl von ca. 412 zu erwarten gewesen. Der tatsächlich errechnete Wert liegt mit 289 jedoch um ein Vielfaches (ca. 12 x) unter dem Erwartungswert. Das kann entweder durch eine große Ungenauigkeit dieser Indexwerte und Meßfehler oder einen spezifischen Effekt des DPA erklärt werden. Dieser müßte dann in einer Unterdrückung dieses typischen Elementes des Schlafes bestehen. Eine ähnliche Erklärung würde für die Unterschiede der K-

-Komplexe bestehen. Tatsächlich müssen wir zugeben, daß bei der Durchführung der Versuche im Sommer 1970 es sich um eine der ersten Bestimmungen solcher Indexzahlen handelte, und wir damals noch keine große Übung darin hatten. Die in jüngster Zeit fortgesetzten Berechnungen bei späteren Experimenten zeigen weiterhin verhältnismäßig große Schwankungen dieser Werte; es ist jedoch bemerkenswert, daß sie bei Verringerung der B--Stadien auch immer eine Verringerung zeigten, und daß bei bestimmten Substanzen ein spezifischer pharmakodynamischer Effekt wahrscheinlich gemacht werden konnte. Die Möglichkeit einer spezifischen Unterdrückung dieser Formen von Schlafaktivität durch DIPROPYLACETAT ist daher durchaus zu erwägen, bedürfte allerdings der Bestätigung durch weitere Untersuchungen.
Bei den Sigma-Spindeln und Rho-Wellen sind die Unterschiede in Grenzen, die dem Ausmaß der unterschiedlichen Prozentzeiten von B-Stadien gleichkommen (ca. 2 - 10 %).

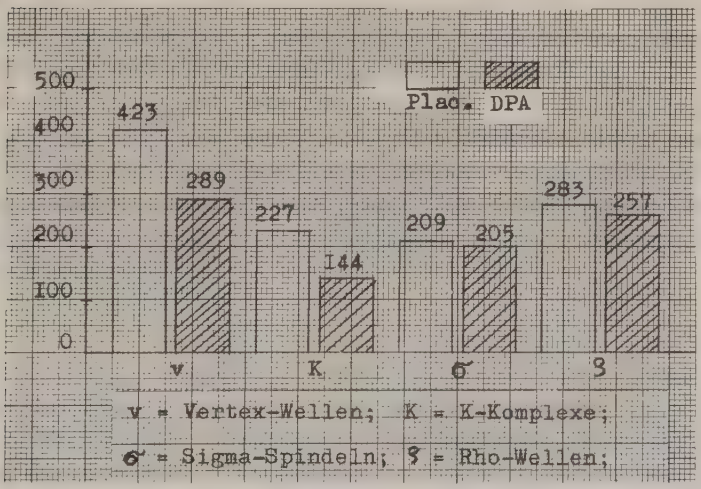



Abb. 15: Anzahl der Graphoelemente bei Placebo und DPA.

2. Okulogramm

Die Bewertung der Indices rascher Augenbewegungen zeigt, daß sie vor Erreichen von Schläfrigkeitsstadien mit maximalen Werten bestehen, entsprechend der Bewegungsunruhe vor Injektionsbeginn mit einem zeitweiligen Öffnen der Augenlider und häufigen Zwinkerbewegungen. Beim Einsetzen von Schläfrigkeitsstadien nehmen die raschen Augenbewegungen ab und treten erst wieder nach Weckreizen oder nach einer Rückkehr zum Wachstadium auf. (Abb. 2 - 9)

Im Gegensatz dazu setzen langsame, pendelförmige Bulbusbewegungen mit einer Zyklusdauer von 3 bis 5 Sekunden erst beim Abnehmen der Wachheitsspannung ein und erreichen nach Eintritt leichter Schläfrigkeitsstadien ihre Maximalwerte. Diese langsamen Augenbewegungen erlöschen zumeist, wenn der Übergang in leichte Schlafstadien erfolgt. Sie können jedoch vorübergehend wiederaufleben, wenn die Rückkehr zu leichten Schlafstadien erfolgt. (Abb. 3)

Bei manchen Kurven kann festgestellt werden, daß das Verhalten der raschen (RAB) und langsamen Augenbewegungen (LAB) einen feineren Indikator für den Beginn einer Umstellung der Vigilanzregulation darstellt als das EEG bei visueller Auswertung selbst. (Abb. 6)
Auch die Mittelwertskurven zeigen dieses reziproke Verhalten von RAB und LAB, wobei allerdings die feineren Unterschiede bei den raschen Fluktuationen verwischt werden. (Abb. 8 und 9)

3. Mechanogramm

Massenbewegungen (als Mikrovibrationen mit dem Erschütterungsmesser registriert) zeigen eine allgemeine Bewegungsunruhe, die zumeist bei Ableitungsbeginn besteht (Abb. 3); doch bestehen bisweilen Massenbewegungen auch in Schlafstadien, wo sie offenbar Weckreaktionen begleiten (z.B. Abb. 2) und zeigen bei einzelnen Versuchspersonen eine anhaltende, allgemeine motorische Unruhe (Abb. 6). In den Mittelwertskurven zeigen sich keine visuell feststellbaren Unterschiede.

4. Puls

Die Pulsfrequenzen liegen im allgemeinen zu Beginn der Ableitung höher als zu deren Ende, was auf die anfänglich bestehende Erwartungsspannung der Versuchspersonen hinweist. Im Verlauf der Ableitungen zeigt sich jedoch die bekannte Pulsverlangsamung beim Übergang in leichte bis mittlere Schlafstadien. An einzelnen Kurven sind schnelle Schwankungen der Pulsfrequenz im Zusammenhang mit raschen Vigilanzschwankungen deutlich erkennbar (Abb. 4 und 6). In den Mittelwertskurven sind die raschen Pulsfrequenzschwankungen verwischt, dagegen ist die allgemeine Tendenz zur geringen Pulsverlangsamung von Ableitungsbeginn zum Ableitungsende hin deutlich ersichtlich.
Die mittlere Pulsfrequenz verringert sich bei Placebo während der Ableitung von 77 auf 66,1 Schläge pro Minute, bei DPA nimmt die Frequenz von 72,8 auf 63,3 ab.

5. Atmung

Die Atmung zeigt nur bei länger anhaltenden Schläfrigkeits- und Schlafstadien die zu erwartende Frequenzabnahme (Abb. 4 und 6). Bei den meisten Versuchspersonen und in den Mittelwertskurven zeigt die Atmung dagegen keine besonderen Verlaufsformen.

6. Blutdruck

Die gemittelten Blutdruckwerte bei Placebo und DPA zeigen, wie aus folgendem Schema ersichtlich, ein relativ konstantes Verhalten des Blutdrucks während der Ableitung.

| | Beginn der Ableit. | vor Inj. | nach Inj. | Ende der Ableit. |
|---|---|---|---|---|
| Plac. | 123/79 | 123/79,5 | 123/79 | 122/80 |
| DPA | 125,5/77,5 | 126,5/80,5 | 124,5/72,5 | 123,5/80 |

Bei Placebo sinkt während der Ableitung der mittlere systolische Blutdruck um 1 mm Hg, bei DPA um 2 mm Hg; die diastolischen Werte steigen um 1 mm Hg bei Placebo und um 2,5 mm Hg bei DPA.

## 7. Neurologische Elementarbefunde und subjektive Angaben

Die zu Beginn und Ende der Ableitung erhobenen neurologischen Elementarbefunde waren ohne Normalabweichungen.

Aus den subjektiven Angaben der Versuchspersonen konnten keine starken Nebenwirkungen abgeleitet werden.
Nach der Verabreichung von Placebo berichteten 2 Versuchspersonen über körperliche Mattigkeit, 1 Proband fühlte sich schläfrig, während jeweils 2 Versuchspersonen Benommenheit und ein Gefühl der Schwere angaben.
DPA rief bei 1 Versuchsperson körperliche Mattigkeit hervor, 2 Versuchspersonen waren nach der Ableitung schläfrig.
3 Versuchspersonen fühlten sich bei Placebo nach der Ableitung frischer, 5 Versuchspersonen hatten nach DPA den Eindruck frischer zu sein.

Aus einem Eigenversuch, bei dem ich ebenfalls in das zu Anfang genannte Verteilungsschema der Testsubstanz (Tabelle 1) einbezogen und somit unbeeinflußt war, möchte ich folgendes berichten (VP 1).

Ich stellte etwa 3 Stunden nach Injektion von DPA einen angenehm stimulierenden Effekt fest, verbunden mit Redseligkeit, einer gewissen Enthemmung (Störung einer Vorlesung) und einem Gefühl der Leichtigkeit und Unbeschwertheit. Dabei

hatte ich das Gefühl gesteigerter Aktivität. Daneben beobachtete ich eine von Unbekümmertheit begleitete Selbstüberschätzung (Autofahren) und glaubte auch eine leichte Ataxie (Unsicherheit beim Treppensteigen) zu beobachten.
Meinen Angaben voranstellen möchte ich jedoch die angenehm anregende Wirkung; die letztgenannten Symptome waren schwächer ausgeprägt.
Nach ca. 4 Stunden verschwanden die Symptome ohne eine kompensatorische "Leerphase" zu hinterlassen.

Nach diesen Beobachtungen wäre dem Ergebnis eines ungefähren Wirkungseintritts von DPA nach 30 Minuten (angezeigt durch die Vigilanzminderung im EEG) die Hypothese eines Wirkungsmaximums nach ungefähr 3 Stunden und eines allmählichen Ausklingens der Wirkung in den folgenden 4 Stunden an die Seite zu stellen.

Folgendes Schema soll veranschaulichen, wieviele Versuchspersonen subjektive Symptome angaben.

| Symptome | Placebo | DPA |
|---|---|---|
| Körperl. Mattigkeit | 2 | 1 |
| Schläfrigkeit | 1 | 2 |
| Benommenheit | 2 | - |
| Gefühl der Schwere | 2 | - |
| fühlt sich frischer | 3 | 5 |

## V. Diskussion

Bei der Ableitung wurde von den Occipitalregionen mit Nadelelektroden registriert. Dadurch war eine bequemere Kopflagerung auf der Nackenrolle möglich als bei der Anlage von Oberflächenelektroden. Es ist wahrscheinlich, daß somit einer Zunahme von propriozeptiven Afferenzen durch die unbequeme, erzwungene Körperlage vorgebeugt wurde, sodaß die Kurven gegen Ableitungsende nach der 30. Minute langsameres Ausklingen zeigen, als wir es bei anderen Doppelblindversuchen mit Placebo beobachtet haben.

Wenngleich in manchen Bereichen keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten, so bleibt bemerkenswert, daß intravenös gegebenes DIPROPYLACETAT gegenüber Placebo jedenfalls zu keiner sedierenden Nebenwirkung führt. Es läßt sich aus den Vergleichen der Mittelwertskurven annehmen, daß DPA nach der 30. Minute etwa zu einer rascheren Rückkehr der Vigilanz zum Wachzustand führt, und daß es auch den Eintritt einer Vigilanzminderung verzögert. Die Einschlafzeiten, d.h. die Intervalle bis zum ersten Eintreten von $A_2$--Stadien scheinen nach DIPROPYLACETAT gegenüber Placebo verlängert: nach DPA 15 Minuten, nach Placebo 10 Minuten. Übereinstimmend damit kommt es zu einem verzögerten Eintritt langsamer Augenbewegungen nach DPA und zu höheren Indexwerten der raschen Augenbewegungen des Wachzustandes in den ausklingenden Schläfrigkeitsstadien. Besondere Einflüsse des DPA auf Atmung oder Pulsfrequenz sind nicht nachweisbar.

## VI. Zusammenfassung

1. In der Anordnung eines Doppelblindversuches wurde 10 Versuchspersonen intravenös eine Dosis von 200 mg DIPROPYL-ACETAT (DPA) binnen 5 Minuten injiziert und eine Woche vorher oder nachher eine gleich große Dosis von 10 ml physiologischer Kochsalzlösung (Placebo) intravenös injiziert.
   Vor, während und bis zur 50. Minute nach der Injektion wurde das EEG mit anderen Meßgrößen registriert und außerdem wurden psychoexperimentelle Testuntersuchungen und klinische Elementarbefunde erhoben.

2. Um den Einfluß einer Gewöhnung an die Untersuchungssituation auszuschalten, wurde bei 5 Versuchspersonen zuerst DPA und anschließend Placebo, bei den anderen 5 zuerst Placebo und anschließend DPA injiziert.

3. Durch visuelle Bestimmung der Vigilanzstadien im EEG konnte gezeigt werden, daß DPA einer spontanen Vigilanzminderung entgegenwirkt und sie verzögert eintreten läßt. Nach etwa einer halben Stunde Registrierdauer zeigt sich unter dem Einfluß von DPA eine raschere Rückkehr zu Wachstadien als nach Placebo.

4. Die Bestimmung der LAB und RAB im Wachzustand zeigt Indexwerte, die in einer gewissen gegensätzlichen Abhängigkeit stehen, entsprechend dem Ablauf der Vigilanzschwankungen Unterschiede zeigen und einen der spontanen Vigilanzabnahme entgegenwirkenden Einfluß des DPA bestätigen.

5. Formelle Besonderheiten des EEG konnten unter DPA nicht festgestellt werden, und es ergaben sich auch keine Hinweise auf eine besondere Beeinflussung der Atmungs- oder Kreislaufregulation.

6. Nebenwirkungen waren aus den klinischen Elementarbefunden und aus den Fragebogen über das subjektive Befinden der Untersuchten nicht zu beweisen.

VII. Literatur

1. BARRUCAND, D.: Placébo et effet Placébo en Médecine
Dissertation, Nancy 1963

2. BIOLLEY, D. und L. SOREL:
Résultats expérimentaux et cliniques d'un nouvel anti-épileptique:
Di-n-Propyl Acétate de sodium (DPA)
ACTA NEUROLOGICA et PSYCHIATRICA BELGICA, 1969, 69. 914-918

3. BÜRGER-PRINZ, H. und P.A. FISCHER:
Schlaf, Schlafverhalten, Schlafstörung
Forum der Psychiatrie 18, Stuttgart 1967

4. DEMENT, W.C. und N. KLEITMANN:
zitiert in "Sleeping and Waking" by I. OSWALD (1962), Elsevier Publishing Company, Amsterdam - New-York

5. DOWLING, H.F.: Responsibility for Testing Drugs in Humans
JAMA, 187 (1964), 212-215

6. FISCHGOLD, H. und C. DREYFUS-BRISAC:
Das Elektroenzephalogramm
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1968)

7. HAAS, H., H. FINK und G. HÄRTEFELDER:
Das Placeboproblem
Fortschrittl. Arzneimittelforschung, 1 (1959), 280-359

8. HOFMEISTER, F.: Über den physiologischen und den medikamentösen Schlaf
Dtsch. Med. Wochenschr. 93, 85, 1968

9. HUERTAS, X.: Contribution à l'étude d'un nouvel agent anticonvulsivant: l'acide n--dipropylacétique dans un secteur psychiatrique
Dissertation, Montpellier 1969

10. JOVANOVIC, U.J.: Der normale, abnorme und pathologische Schlaf - Polygraphische Registrierungen - "Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin", 71. Kongress 1959, 807-819
Verlag von J.F. Bergmann, München

11. KUGLER, J.: Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1966

12. KUHLO, W.: Das Einschlaferlebnis und seine neurophysiologischen Korrelate
Archiv f. Psych. Nervenkr., 205 (1964) 687-714

13. KUHLO, W.: Das Hirnstrombild im Schlaf
Münch. Med. Wochenschr., 107 (1965) 1842-1849

14. LOOMIS, A.L.: zitiert in "Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis" von J. KUGLER
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2. Auflage

15. MALGOUYRES, J.: Contribution à l'étude de l'acide n-dipropylacétique chez l'enfant en milieu psychiatrique
Dissertation, Toulouse 1970

16. MÜLLER, L.R.: Über den Schlaf mit Beiträgen zur Physiologie und Pharmakologie des Schlafes von E. Wöhlisch, Urban u. Schwarzenberg Verlag, München, (1948)

17. SCOLLO-LAVIZZARI, G.: Propylessigsäure-Derivat optimal bei Petit-mal-Epilepsie
Medical Tribune (dtsch. Ausgabe) 5, Nr. 35 (1970)

18. SINGIER, J.: Action anticonvulsivante du DI-N--PROPYLACETATE DE SODIUM par voie intraveineuse
Arrêtés du Mai 1961, du Juin 1964 et du Juillet 1967, Grenoble

19. TAUB, S.J.: The Value of Double-Blind-Studies in the Evaluation of Drugs
The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly, 45 (1966), 88-89

20. WILLIAMS et ALLI, R.L.:
Schlafmuster im EEG bei Erwachsenen
Elektroencephalography clin. Neurophysiol. 17 (1964), 376-381

Herrn Professor Dr. J. Kugler danke ich für die Überlassung des Themas und für seine Ratschläge bei der Arbeit.
Fräulein M. Laub danke ich für die große Mühe und Unterstützung bei den technischen Untersuchungen.

## Lebenslauf

Ich bin am 19. März 1945 in München geboren. Meine Eltern sind Clemens Hirsch, Beamter, und Karolina Hirsch, geb. Krinner.
Von 1951 bis 1956 besuchte ich die Gotzinger-Volksschule, München. Anschließend trat ich in die Klenze-Oberrealschule, München, über. Juli 1965 erwarb ich das Reifezeignis.
Im Wintersemester 1965/66 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Am 11. 2. 1972 schloß ich mit dem medizinischen Staatsexamen ab.